

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS ✓
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

$C_4H_8OS_2$ (136,2)

Ber.: C 35,28 H 5,92 S 47,07

Gef.: C 35,12 H 5,93 S 46,70

Analog wurden die in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen 5b, 5c und 5d gewonnen.

(Phenylmercapto-methyl)-acetyl-sulfid (5c)

4,0 g Chlormethyl-acetyl-sulfid und 3,5 g Thiophenol wurden in einem mit Kühler und Calciumchloridrohr verschlossenem Kolben 1 Std. zum leichten Sieden erhitzt, wobei Chlorwasserstoff entwich und sich das Gemisch gelb färbte. Bei der anschließenden Destillation ging zunächst ein Vorlauf aus den Ausgangsprodukten über und anschließend beim Sdp.₁₂ 153 – 154° 2,0 g (32%) 5c.

 $C_9H_{10}OS_2$ (198,3)

Ber.: C 54,51 H 5,08 S 32,34

Gef.: C 54,63 H 5,13 S 31,80

Analog wurden die in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen 5e, 5f, 5g und 5h gewonnen. Die Umsetzungen sind von Zersetzungen begleitet, die sich durch gelbliche Färbung der Reaktionsprodukte, mäßige Ausbeuten und dunkel gefärbte Destillationsrückstände zu erkennen geben.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

[185].

H. Böhme und K.-P. Stöcker

Über Derivate des 1,2,3,4,5-Pentahydro-2-benzazepins

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 16. Mai 1972)

Aus 3,4,10,11-Dibenzo-1,8-diazacyclotetradeca-1,3,8,10-tetraen (3) und Methyl- oder Äthyljodid entstehen in äthanol. Lösung 2-Alkyl-3,4-dihydro-5H-2-benzazepiniumjodide 4, die mit Kaliumcyanid in wäßriger Lösung N-Alkyl-1-cyan-1,2,3,4,5-pentahydro-2-benzazepine 5 liefern. Durch Reduktion mit Lithiumalanat werden die Cyanverbindungen 5 in 2-Alkyl-1-aminomethyl-1,2,3,4,5-pentahydro-2-benzazepine 6 übergeführt.

Derivatives of 1,2,3,4,5-Pentahydro-2-benzazepine

By treating 3,4,10,11-dibenzo-1,8-diaza cyclotetradeca-1,3,8,10-tetraene (3) with methyl or ethyl iodide in ethanol 2-alkyl-3,4-dihydro-5H-2-benzazepinium iodides 4 are formed. With potassium cyanide in aqueous solution they are converted to N-alkyl-1-cyan-1,2,3,4,5-pentahydro-2-benzazepines 5. Lithium aluminium hydride reduction of compounds 5 leads to 2-alkyl-1-aminomethyl-1,2,3,4,5-pentahydro-2-benzazepines 6.

3,4-Dihydro-5H-2-benzazepin (2) entsteht durch Bischler-Napieralski-Reaktion aus N-Formyl- γ -phenylpropylamin (1) und unterliegt beim Stehenlassen einer reversiblen Dimerisierung zu dem kristallinen 3,4,10,11-Dibenzo-1,8-diazacyclotetradeca-1,3,8,10-tetraen (3)¹⁾. Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über Dihydro- und Tetrahydro-isochinoline^{2,3)} interessierte das Verhalten der bisher kaum untersuchten Verbindungen 2 bzw. 3, von denen Wege in die pharmazeutisch interessante Klasse der 1,2,3,4,5-Pentahydro-2-benzazepine führen sollten.

In äthanol. Lösung reagierte 3 mit Methyl- oder Äthyljodid unter Bildung von Quartärsalzen, denen nach der kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmung in Wasser die Struktur 4 zukommen mußte. Die Tatsache, daß ein Derivat der monomeren Form 2 gebildet wurde, spricht dafür, daß in der äthanol. Lösung 2 und 3 im Gleichgewicht miteinander stehen.

Die Quartärsalze 4 reagieren ähnlich wie die entsprechenden Derivate des 3,4-Dihydro-isochinolins^{4,3)} mit Kaliumcyanid in wäßr. Lösung unter Bildung von 2-Alkyl-1-cyan-1,2,3,4,5-pentahydro-2-benzazepinen 5, deren Konstitution spektroskopisch gesichert wurde.

Im IR findet sich im Bereich der C=N-Valenzschwingung keine Absorption und man erkennt eine Nitrilbande bei 2222/cm. Das NMR-Spektrum von 5a weist für die 4 Phenylprotonen ein Multiplett um τ 2,8 aus, dem ein Singulett bei 5,13 für das Proton am C-1 folgt. 2 Multipletts um 7,0 und 8,2 sind den 6 Methylenprotonen des Azepingerüsts zuzuordnen, ein Singulett bei 7,64 den Protonen der Methylgruppe am Stickstoff. Das Massenspektrum von 5a schließlich weist den Molekülpeak bei $m/e = 186$ auf, ein Wert, mit dem die osmotrische Mol.-Gew.-Bestimmung in Äthanol bestens übereinstimmt.

Ähnlich wie bei 2-Methyl-1-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin³⁾ gelang es auch, die 2-Alkyl-1-cyan-1,2,3,4,5-pentahydro-2-benzazepine 5 mit Lithiumalanat zu den entsprechenden 2-Alkyl-1-aminomethyl-1,2,3,4,5-pentahydro-2-benzazepinen 6 zu reduzieren; für das NMR-Spektrum von 6a ist charakteristisch neben den Singuletts der Aromaten- und Methylprotonen (τ 2,96 bzw. 7,98) das der Aminoprotonen (τ 8,73), das beim Schütteln der Lösung mit wenig Deuteriumoxid verschwindet.

1 I.M. Goldman, J.K. Larson, J.R. Tretter und E.G. Andrews, J. Amer. chem. Soc. 91, 4941 (1969).

2 H. Böhme und R. Schweitzer, Arch. Pharmaz. 303, 225 (1970).

3 H. Böhme und K.-P. Stöcker, Chem. Ber. 105, 1578 (1972).

4 F.L. Pyman, J. chem. Soc. [London] 95, 1738 (1909).

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES
SERIALS ACQUISITION
300 N ZEEB RD
ANN ARBOR MI 48106-1500

Bes

2-M

Zu

Ans

bra

Mol

4b

Mol

2-M

Wie

und

tren

Lös

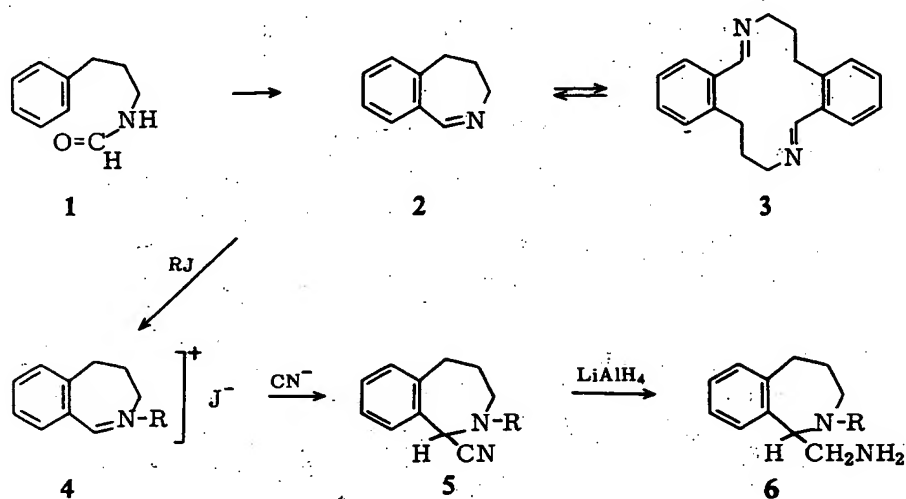
Sch

Mol

Äth

sieri

nol)



a: $R = CH_3$; b: $R = C_2H_5$.

Beschreibung der Versuche

2-Methyl-3,4-dihydro-5H-2-benzazepinium-jodid (4a)

Zu 2,9 g **3**¹⁾ in 30 ml Äthanol gab man 2,8 g Methyljodid und erhitze 3 Std. unter Rückfluß. Anschließend wurde auf die Hälfte des Vol. eingengt und im Eisbad zur Kristallisation gebracht. Schmp. $120 - 22^\circ$ (aus Äthanol), Ausb.: 5,2 g (90 %).

$C_{11}H_{14}N^+ J^-$ (287,1)	Ber.: C 46,01	H 4,92	N 4,88
	Gef.: C 45,73	H 4,92	N 4,75

Mol.-Gew. (kryoskopisch in Wasser): Gef. 135, Ber. 143,5. Analog wurde die Äthylverbindung **4b** gewonnen. Schmp. 145° (aus Äthanol), Ausb.: 92 %.

$C_{12}H_{16}N^+ J^-$ (301,2)	Ber.: 47,86	H 5,36	N 4,65
	Gef.: 48,11	H 5,15	N 4,39

Mol.-Gew. (kryoskopisch in Wasser): Gef. 140, Ber. 150,6.

2-Methyl-1-cyan-1,2,3,4,5-pentahydro-2-benzazepin (5a)

Wie bei **4a** beschrieben setzte man **3** mit Methyljodid durch 3-stdg. Erhitzen unter Rückfluß um und versetzte die äthanol. Lösung nach dem Abkühlen mit je 100 ml Wasser und Äther. Man trennte nach kräftigem Schütteln, versetzte die wäßrige Phase tropfenweise mit einer wäßrigen Lösung von 2,0 g Kaliumcyanid und saugte den entstandenen kristallinen Niederschlag ab. Schmp. $97 - 98^\circ$ (aus Äthanol), Ausb.: 75 %.

$C_{12}H_{14}N_2$	Ber.: C 77,37	H 7,58	N 15,04	Mol.-Gew. 186,3
	Gef.: C 77,19	H 7,52	N 15,11	Mol.-Gew. 186 (osm, ms)

Mol.-Gew. (osm. in Äthanol bei 60°): Gef. 186; (ms): Gef. 186, Ber. 186,3.

Analog wurde die Äthylverbindung **5b** dargestellt, die zunächst ölig anfiel und deshalb in Äther aufgenommen wurde. Nach dem Trocknen und Verdampfen der äther. Lösung kristallisierte der auf -50° abgekühlte Rückstand beim Anreiben mit Äthanol. Schmp. 48° (aus Äthanol), Ausb.: 45 %.

$C_{13}H_{16}N_2$ (200,3)	Ber.: C 77,96	H 8,05	N 13,99
	Gef.: C 77,49	H 7,96	N 13,69

2-Methyl-1-aminomethyl-1,2,3,4,5-pentahydro-2-benzazepin (6a)

Zur Suspension von 1,3 g Lithiumalanat in 100 ml absol. Äther tropfte man unter Rühren 3,7 g 5a in 50 ml absol. Äther so langsam, daß der Äther höchstens schwach siedete. Anschließend wurde noch 1 – 2 Std. unter Rückfluß erhitzt, dann vorsichtig unter Eiskühlung hydrolysiert, getrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Sdp.₁₃ 153°, Ausb.: 3,1 g (82 %).

$C_{12}H_{18}N_2$ (190,3)	Ber.: C 75,74	H 9,54	N 14,72
	Gef.: C 75,45	H 9,76	N 14,79

Analog wurde die Äthylverbindung 6b gewonnen, Sdp.₁₃ 163°, Ausb.: 75 %.

$C_{13}H_{20}N_2$ (204,3)	Ber.: C 76,43	H 9,87	N 13,71
	Gef.: C 76,99	H 9,60	N 13,41

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

[Ph 187]

H. Schönenberger, F. Schmidt und L. Bindl

Zur tumorhemmenden Wirkung von N,N',N''-Trihydroxymethyl-melamin und analogen Verbindungen*)

23. Mitt.: Über Cytostatica¹⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 27. Mai 1972)

N,N',N''-Trihydroxymethyl-melamin (I) zeigt am Yoshida-Sarkom und am Sarkom 180 eine ausgeprägte Wirkung, während analoge N-CH₂X-Verbindungen (X = OCH₃, SO₃Na, CN, SC₂H₅, Morpholin) eine geringe oder keine Wirkung aufwiesen. I ist im Gegensatz zu seinen Analogen zur Aminomethylierung nukleophiler Substrate unter physiologischen Bedingungen fähig, wie am Beispiel der Umsetzung von I mit Morpholin gezeigt wurde.

The Carcinostatic Effect of N,N',N''-Trihydroxymethyl-melamine and Analogous Compounds

N,N',N''-Trihydroxymethyl-melamine (I) shows a marked effect on the Yoshida Sarcoma and the sarcoma 180, while analogous N-CH₂X compounds (X = OCH₃, SO₃Na, CN, SC₂H₅, morpholine) exhibit a poor or no effect. In contrast to its analogs I is capable of aminomethylating

* Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Untersuchungen.

1 22. Mitt.: H. Schönenberger, F. Schmidt und L. Bindl, Z. Krebsforsch. i. Dr.